UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER · TOULOUSE III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 30

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(diplôme d'état)

PAR

Yvette SIMON SICARD

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE TOULOUSE

DIPLOMÉE DE NEUROPSYCHIATRIE

Membres du Jury

MM. GERAUD	*Président*
RASCOL	*Assesseurs*
Mme LARENG	--
MM. GREZES-RUEFF	--
FABRE	*Suppléant*

TOULOUSE
Imprimerie de Virginie
10, chemin de Perpignan
1972

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE III

U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1972 N° 30

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(diplôme d'état)

PAR

Yvette SIMON SICARD

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE TOULOUSE
DIPLOMÉE DE NEUROPSYCHIATRIE

Membres du Jury	MM. GERAUD	*Président*
	RASCOL	*Assesseurs*
	Mme LARENG	--
	MM. GREZES-RUEFF	--
	FABRE	*Suppléant*

TOULOUSE
Imprimerie de Virginie
10, chemin de Perpignan
1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

President de l'Université	M. LARENG
1e Vice-President	M. MATHIS
2e Vice-President	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. BOUISSET	Professeur honoraire	M. PONS

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan	Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADPAT	Purpan	Anatomie Appliquée		
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil	Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan	Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
			Cardiologie Clinique et Experimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	.....	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
			Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil	Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan	Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
			Histologie	M. BIMES	Rangueil
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan			
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
			Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M.	.....	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil			
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil	Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil			
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil	Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Clinique O R L et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan	Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
			Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan	Sénéiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan	Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan			
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan			

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil	Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil	Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan			
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan			

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan	Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil	Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil	Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil	Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
			Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil	Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil	Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Bcatériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan			
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil	Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Darmatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil	Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil	Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan	Rartiologie	M. COMBES P.	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. BIERME R.	Rangueil	Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil	Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan	Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil	Opthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan			

AGREGES

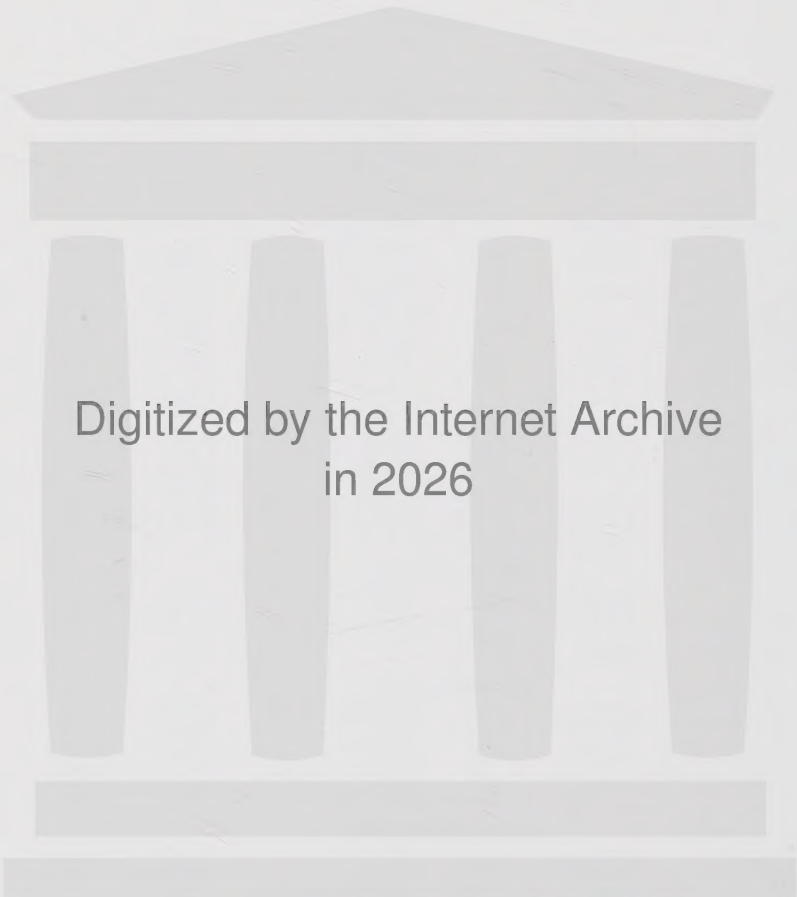
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan			

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
			Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.P.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0040

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MÉNINGO-ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE

Je dédie ce travail

A mon père et à ma mère,

en témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection

A mon mari et à ma fille,

avec tout mon amour.

A ma grand-mère

A mes frères et soeurs

A mes beaux-parents

A tous les miens

A tous mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et psychiatrique
Médecin des Hôpitaux
Membre titulaire de la Société Française de Neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez toujours reçu avec une grande sollicitude et prodigué vos encouragements.

Vous avez bien voulu accepter la présidence de notre jury.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RASCOL

Professeur de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse.

Nous avons eu le privilège de profiter de votre enseignement, fruit de votre expérience et de votre grande culture médicale.

Nous voudrions vous exprimer ici notre reconnaissance et notre profond attachement.

MADAME LE PROFESSEUR M.B. LARENG

Professeur de Bactériologie et Virologie
Biologiste des Hôpitaux

Nous avons pu apprécier durant nos études votre enseignement clair et précis.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'assurance de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. GREZES-RUEFF

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Légale
Biologiste des Hôpitaux.

Nous avons toujours apprécié votre grande érudition et votre gentillesse.

Nous sommes reconnaissant de l'honneur que vous nous faites de bien vouloir siéger à notre thèse.

Nous tenons à vous assurer de notre plus profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FABRE

Professeur d'Anatomie pathologique.

Nous avons pu apprécier durant notre stage d'externe la qualité de votre enseignement et votre amabilité.

Nous sommes très honoré de vous avoir pour juge.

MONSIEUR LE DOCTEUR B. GUIRAUD

Vous nous avez guidé dans la réalisation de ce travail.

Avec nos remerciements pour la gentillesse que vous nous avez toujours manifestée.

S O M M A I R E

-:-

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATION PERSONNELLE

IV - ETUDE CLINIQUE

- Fréquence
- Age
- Description clinique
- Evolution
- Formes cliniques

V - EXAMENS PARACLINIQUES

- Ponction lombaire
- Electroencéphalogramme
- Virologie
- Ponction-biopsie cérébrale
  - Examen anatomopathologique
    - macroscopie
    - microscopie optique
  - Examen en microscopie électronique
  - Virologie

VI - NOTIONS THERAPEUTIQUES

VII - CONCLUSION

INTRODUCTION

Isolée en 1950 du vaste cadre des encéphalites et des méningo-encéphalites, l'encéphalite nécrosante aiguë (E.N.A.) acquit dès lors une anatomie certaine.

Encore appelée "encéphalite polioclastique" et "acute necrotizing encephalitis" des auteurs anglo-saxons, son individualité s'affirma dès ce moment non pas sur sa sémiologie clinique en soi très polymorphe, mais sur des données anatomo-pathologiques.

L'isolement du virus herpétique dans un nombre croissant d'observations permet une assimilation de l'encéphalite nécrosante aiguë à l'encéphalite herpétique, cette identité étant admise actuellement par la majorité des auteurs.

Les progrès de la microscopie électronique et des méthodes virologiques ont révélé la notion de présence éphémère du virus herpétique dans le cerveau et par suite l'importance capitale d'une ponction-biopsie cérébrale précoce.

Enfin, durant ces dernières années, les observations d'encéphalites herpétiques traitées par une médication antivirale, l'I.D.U. ou Idoxuridine se sont multipliées, modifiant grandement le pronostic de cette maladie.

Nous avons eu, pour notre part, le privilège d'observer dans le service de Neurologie de notre maître, le Professeur J. GERAUD, un cas d'encéphalite herpétique d'évolution fatale en 19 jours confirmé virologiquement.

A la faveur de cette observation, nous avons rappelé l'évolution clinique de cette maladie, et nous nous sommes attachés à situer l'importance relative des examens paracliniques ; enfin, nous avons colligé les différentes observations d'encéphalites herpétiques traitées par Idoxuridine rapportées dans la littérature.

HISTORIQUE

Dès 1950, sous le terme d'encéphalites polioclastiques, GREENFIELD colligé dix observations d'encéphalites dont plusieurs méritent de façon certaine le terme de nécrosantes.

En 1953, DRANESCU, OLTEANU, JONESCU et TOFAN publient un nouveau cas d'E.N. authentique. Mais c'est à VAN BOGAERT que revient le mérite d'avoir individualisé l'E.N.A. par l'observation qu'il publie avec RADERMECKER et DEVOS dans la Revue de Neurologie en 1955.

Cette observation contient déjà les principales caractéristiques de la maladie, tant du point de vue clinique qu'évolutif et anatomique. Les auteurs ont déjà été frappés par l'analogie existant entre ce type d'encéphalite et l'encéphalite herpétique.

En 1956, RADERMECKER rassemblant une douzaine de cas mettait l'accent sur l'aspect électro-encéphalographique particulier rencontré fréquemment dans cette affection.

En 1958, dans une thèse publiée sous la direction de son Maître LUDO VAN BOGAERT, BRIHAYE en présentant les 24 observations mondiales connues à cette époque fait la première mise au point importante sur la question.

En 1959, le symposium d'Anvers sur les Encéphalites groupe plusieurs cas d'E.N.A. et l'hypothèse admise alors par la majorité des auteurs est qu'il s'agissait d'une forme de réaction anatomique commune à l'agression par des virus différents.

En 1962, MAC CALLUM publie deux cas d'E.N.A. curables avec isolement du vivant du malade du virus herpétique par culture à partir de biopsie cérébrale.

En 1966, NOEL dans sa thèse fait une revue des cas publiés depuis BRIHAYE et présentant trois nouveaux cas met l'accent sur les problèmes histopathogéniques.

Les progrès de la microscopie électronique permettent, dès 1966, une meilleure approche du diagnostic étiologique, en définissant les caractères du virus herpétique obtenu par biopsie cérébrale, grâce aux travaux de ITABASHI (1966), SWANSON (1966), CHOU et CHERRY (1967), VITAL et Coll. (1967). Parallèlement, les observations d'E.N.A. avec isolement du virus herpétique par culture à partir de biopsie cérébrale se font plus nombreuses : PIERCE (1964), BREEDEN, SWANSON (1966).

En 1967, ADAMS à propos de 7 cas d'E.N.A. dont une curable, revoit le problème sous l'angle du diagnostic et des possibilités thérapeutiques neurochirurgicales, alors que CAPDEVIELLE dans sa thèse réunit une douzaine d'observations d'E.N.A. curables.

Si les progrès de la microscopie électronique et de la virologie ont certes permis une approche plus sûre du diagnostic d'E.H., c'est la découverte de possibilités thérapeutiques à cette maladie, dont la définition même entendait une évolution fatale en moins de trois semaines, qui constitue l'apport fondamental de ces dernières années.

C'est aux travaux de CALABRESI en 1965, sur l'action de l'I.D.U. sur les cancers et les infections sévères à virus A.D.N., que l'on doit les premiers essais thérapeutiques par BREEDEN en 1966.

Depuis, les observations d'E.H. traitées et guéries au prix de séquelles plus ou moins lourdes se sont multipliées : BUCKLEY et MAC CALLUM en 1967, EVANS en 1967, MARSHALL en 1967, BELLANTI en 1968, SILK, CHARNOCK, NOLAN en 1970, et il faut noter l'excellente mise au point sur la question par MEYER en 1971.

OBSERVATION PERSONNELLE

HISTOIRE CLINIQUE

Il s'agit du cas d'un garçon de 21 ans, Monsieur M... Gérard.

Dans les antécédents immédiats du malade, on notait une modification du caractère depuis quelques mois avec amaigrissement.

Le 19 janvier 1970, il a présenté une perte de connaissance s'accompagnant de céphalées fronto-temporales gauches.

Le 20, il sombrait dans un état confusionnel avec aphasie.

Le 22, il était hospitalisé dans le service de Neurologie du Professeur GERAUD où l'on notait une obnubilation profonde, une aphasie et l'absence de syndrome déficitaire périphérique. Les réflexes ostéotendineux étaient normaux, de même que le fond d'oeil. L'électroencéphalogramme montrait une localisation temporale gauche : "présence d'un énorme foyer delta de la zone temporale gauche, les activités delta sont amples, très lentes, polymorphes, sans suppression complète des activités alpha et avec présence de pointes à base large".

Le malade était fébrile, avec une température voisine de 40°C. La ponction lombaire ramenait un liquide clair contenant 40 cellules dont 50 % de polynucléaires, l'albuminorachie était normale. L'artériographie carotidienne confirmait la présence d'un gros lobe temporal gauche. Le reste de l'examen clinique s'avérait entièrement normal.

Le 23 janvier, le malade a sombré dans un coma plus profond. Une ponction exploratrice ventriculaire fut pratiquée qui ne ramenait pas de pus ; le liquide céphalo-rachidien intra-ventriculaire était clair et la formule du liquide identique à celle du liquide prélevé par ponction

lombaire. Une biopsie du lobe temporal fut pratiquée, soit donc au quatrième jour de la maladie.

Dans la journée du 24, le malade ayant présenté à deux reprises une apnée, il fut décidé de son transfert dans le service de réanimation du Professeur LARENG. Dans ce service, il fut immédiatement intubé et mis sous respirateur artificiel ; par la suite, il fut trachéotomisé.

Durant son séjour, le coma s'est aggravé progressivement et à partir du 31 janvier, l'électroencéphalogramme montrait une activité de plus en plus faible, pour arriver à un tracé plat à partir du 5 février.

Pendant toute cette période, le malade a été traité par une association médicamenteuse comportant des antibiotiques antibacillaires : Streptomycine, Rimifon et Trécator ; des antibiotiques à visée générale : Pénicilline, Solnicol et Solumédine, et des corticoïdes.

Le malade est décédé dans un tableau de coma dépassé le 7 février 1970. L'autopsie n'a pu avoir lieu.

EXAMENS PARACLINIQUES

- Les recherches de B.K. dans le liquide céphalo-rachidien furent négatives.

- Les hémocultures se sont avérées stériles, de même que les recherches bactériologiques dans le liquide céphalorachidien.

- Les sérodiagnostics Zoerth, Brucellose et Rickettsies ont été négatifs.

- La séroneutralisation herpétique était en faveur d'une infection à virus herpétique en raison de l'ascension très nette des anticorps :

- sérum du 23.1.70	1/2
- sérum du 30.1.70	1/64
- sérum du 06.2.70	1/256

- L'examen anatomopathologique de la biopsie du lobe temporal a montré des lésions de leuco-encéphalite avec

- une turgescence importante de l'endothélium capillaire avec par endroits d'importants infiltrats inflammatoires périvasculaires de type lymphocytaire ;

- des zones de nécrose hémorragique très limitées avec par place une petite réaction inflammatoire ;

- un oedème très important de la substance blanche.

L'examen en microscopie électronique ne met pas en évidence de particules virales.

L'identification virologique sur primoculture de cellules amniotiques met en évidence la présence d'Herpes virus hominis de type I

ETUDE CLINIQUE

FREQUENCE

Si, depuis 1941, date de la première observation d'encéphalite herpétique où la responsabilité du virus put être démontrée de façon indiscutable (SMITH, LENNETTE et REAMES), jusqu'en 1955, on ne relève dans la littérature mondiale que dix observations authentiques d'encéphalite herpétique (J. CAMBIER), la situation s'est grandement modifiée au cours de ces dernières années.

En Europe, comme en Amérique, l'encéphalite herpétique est en passe de revendiquer par sa fréquence la première place parmi les encéphalites virales primitives de type sporadique

RAWL : 5 cas en 1966

MILLER : 6 cas en 1966

GOSLIN : 5 cas en 1967

MAY : 5 cas en 1967

DELMAS MARSALET, BERGOUGNAN : 8 cas en 1968.

On ne retient que les observations où la responsabilité du virus herpétique a pu être affirmée par l'isolement du virus (culture - inoculation) ou la constatation in situ grâce au microscope électronique.

Bien sûr, si l'on admet selon la tendance actuelle l'origine herpétique des encéphalites aiguës nécrosantes en général, le chiffre des encéphalites herpétiques présumées devient encore plus considérable :

- série de 18 cas pour PETERS en 1966
- 5 cas pour FLAMENT DURAND et Coll. en 1965
- 8 cas pour J.H. ADAMS en 1967.

La preuve formelle du virus herpétique est

actuellement apportée dans un nombre croissant d'observations si bien que des auteurs américains tels R.L. JOHNSON (1968) et D. NOLAN (1970) affirment que l'encéphalite herpétique est la plus fréquente et la plus dévastatrice des encéphalites virales aiguës aux U.S.A.

AGE

La notion d'âge n'apporte aucun élément formel. BRIHAYE n'y attachait aucune valeur, signalant simplement que ses cas se situaient entre 0 et plus de 60 ans ; il ressortait cependant de sa statistique une prédominance assez nette entre 20 et 60 ans (19 cas sur 24).

BENNET en 1962 trouvait un maximum de fréquence dans les cinq premières décades de la vie, et de façon plus précise la troisième.

Des différentes observations publiées, il ressort que les sujets atteints ont le plus fréquemment entre 30 et 50 ans.

Il n'y a pas de différence significative dans la répartition de l'affection selon le sexe.

DESCRIPTION CLINIQUE

Le tableau clinique de l'encéphalite herpétique se confond avec la description anatomo-clinique de l'encéphalite aiguë nécrosante.

Il nous faut d'ailleurs préciser dès maintenant que l'identité entre ces deux affections est admise par la majorité des auteurs, puisque hormis le cas ancien de SCHEID

(virus de chorio-méningite lymphocytaire en 1956), et le cas douteux de DUCKETT (psittacose en 1963), le virus mis en évidence dans l'E.N.A. a toujours été le virus herpétique.

La description de cette entité anatomo-clinique n'a guère subi de retouches depuis la publication de VAN BOGAERT,RADERMECKER, DEVOS en 1955.

Nous noterons tout de même quelques nuances cliniques plus récemment soulignées, comme les formes dites neuro chirurgicales, les formes prolongées et les formes "curables".

Le tableau clinique le plus fréquent (70 % des cas environ selon BERGOUIGNAN, JULIEN et VITAL) est celui d'une méningo-encéphalite aiguë d'évolution mortelle en une quinzaine de jours par collapsus irréversible ou engagement temporal.

La maladie débute souvent par un syndrome infectieux d'allure pseudo-grippale, soit avec atteinte des voies aériennes supérieures, soit avec des troubles digestifs à type de douleurs abdominales avec vomissements, ou bien de diarrhée avec vomissements, soit enfin avec une pneumopathie.

Très rapidement, l'évolution clinique se fait vers un état alarmant en quelques heures parfois, en un ou deux jours le plus souvent.

Les troubles de la conscience viennent au premier plan : obnubilation et somnolence rapidement croissante, puis coma dont la profondeur peut osciller au cours de l'évolution, mais qui persiste jusqu'au décès.

L'obnubilation du début s'accompagne fréquemment d'agitation psychomotrice entrecoupée par des périodes d'adynamie et de torpeur. Des hallucinations olfactives et visuelles peuvent surcharger ce tableau dont RADERMECKER pense qu'elles doivent orienter vers une lésion temporale.

Parfois, le début est marqué (environ un cas sur dix) par une ou plusieurs crises comitiales ; généralisées

ou Bravais Jacksoniennes, elles peuvent alterner avec des secousses myocloniques.

Les signes neurologiques sont rarement notés dès le début de l'affection, et sont en tout cas très variables d'un malade à l'autre.

La période d'état est caractérisée par une méningo-encéphalite aiguë fébrile avec d'importants troubles de la conscience et des signes neurologiques variés.

- L'élément thermique est constant, bien que variable d'un cas à l'autre, et même en cours d'évolution ; la température est souvent très élevée, rarement en-dessous de 38°C.

- Le syndrome méningé reste généralement discret ; les troubles de la conscience dominent le tableau, avec agitation, troubles mnésiques, délire onirique variable d'un jour à l'autre. Les crises comitiales sont fréquentes, survenant le plus souvent après quelques jours d'évolution, unique ou plus souvent multiples, réalisant parfois même un état de mal.

- Les troubles neurologiques sont très variés :

- Les signes pyramidaux sont fréquents, mais labiles et fugaces, difficiles à mettre en évidence. Un signe de Babinski est retrouvé une fois sur cinq, rarement unilatéral, parfois il y a abolition des réflexes cutanés abdominaux ou vivacité des réflexes ostéo-tendineux ; on note une parésie faciale dans 15 % des cas, et des troubles de la parole dans 10 %.

- Les mouvements anormaux sont fréquents et variés, et présents dans environ un quart des cas. Ce peut être des myoclonies des paupières, de la face, des membres ou des mains, des mouvements athétosiques, des mouvements cloniques des membres, des spasmes de torsion, des crises de mâchonnement.

- Il peut y avoir des troubles du tonus, hypertonie des membres, trismus ou hypertonie généralisée évoluant vers un opisthotonos.

- Les lésions des nerfs craniens sont fugaces et souvent peu marquées, paralysie oculaire, déviation des yeux vers le haut.

- Les signes cérebelleux et sensitifs sont plus exceptionnels.

Associations morbides

En 1966, NOEL en colligeant 28 cas d'E.N.A. note certaines associations morbides.

Parmi celles-ci, des déterminations pulmonaires à type de broncho-pneumonie précédant ou accompagnant le tableau de méningo-encéphalite ou une stomatite ulcérative comme dans le cas présenté par VAN BOGAERT (1959) in Encephalitides. PERIER a rapporté de son côté le cas d'un malade qui développe parallèlement à son E.N.A. un écoulement purulent de l'oreille, mais surtout une conjonctivite avec en plus des images de condensation du poumon gauche.

NOEL, dans une de ses observations, note l'association de l'E.N.A. avec une aphtose scrotale (de nature non herpétique), une matité de la base pulmonaire et une uvéite postérieure avec décollement rétinien.

EVOLUTION

Classiquement, cette forme aboutit à la mort en 15 à 20 jours, mort souvent précédée d'une aggravation des troubles neurovégétatifs ou d'une apparition ou augmentation des crises comitiales.

Toutefois, la multiplication du nombre d'observations d'encéphalites herpétiques a permis de mettre en évidence des cas d'évolution moins dramatique, d'évolution prolongée et même l'existence de formes dites "spontanément curables".

OLSON et Coll. ont rapporté une mortalité de 69,5 % sur 36 malades ayant une encéphalite herpétique, 3 de ces 36 cas, soit 8,3 %, ont guéri sans séquelles.

MILLER, HESSER et TOMPKINS ont noté une mortalité de 50 % (10 cas sur 20) ; cependant, parmi ces cas, 3 seulement sur les 13 qui avaient débuté par des convulsions ou qui devinrent comateux ont survécu.

Sur les 6 malades de DRACHMAN et ADAMS, les trois qui présentaient un coma profond sont morts, alors que les trois autres qui n'étaient pas comateux ont survécu au prix de séquelles sévères.

Actuellement, la majorité des auteurs anglo-saxons s'accordent à reconnaître à la présence d'un coma et à son intensité un caractère fâcheux pour le pronostic.

FORMES CLINIQUES

- Formes prolongées :

Une des caractéristiques les plus frappantes de l'E.N.A. semblait être son évolution presque constamment mortelle en moins de quinze jours, plus exceptionnellement en trois à cinq semaines. Or il s'est avéré que, si elle reste encore la règle, cette évolution n'est nullement obligatoire et qu'elle n'est peut-être pas un caractère spécifique de l'agression morbide, mais la conséquence de complications relativement contingentes. Les observations sont de plus en plus nombreuses où la phase dangereuse de

la maladie a été dépassée pour aboutir à une phase marastique prolongée et tardivement à la mort, cette évolution particulière différentiant ainsi ces observations des formes "curables".

Il est impossible de poser une règle pour la durée de la maladie. Deux observations détiennent une place particulière : celle de DODGE et CURE, où l'évolution contrôlée "in fine" par BOOTH aurait duré quatre ans et huit mois ; celle de FRIEDMAN, qui se serait prolongée pendant sept ans. Plus habituellement, la durée de la phase marastique n'excède pas quelques mois (P. NOEL, cas 3 de SPAAR, observations de BERGOUIGNAN).

Bien que toute limite soit conventionnelle, BERGOUIGNAN, JULIEN et VITAL estiment qu'à la fin du deuxième mois au plus tard, la phase de méningo-encéphalite aiguë est révolue et que l'on peut parler au-delà de cette date de forme prolongée.

Au point de vue clinique, la phase méningo-encéphalitique aiguë ne le cède en rien, pour l'intensité dramatique des signes, à la forme habituelle : le début est brutal, les signes infectieux, le syndrome méningé, les troubles de la conscience sont constants. Mais en quatre à six semaines, il se produit une rémission des signes généraux, une stabilisation du syndrome neuropsychiatrique, une normalisation plus ou moins complète du liquide céphalo-rachidien. Dans cette phase, que BERGOUIGNAN, JULIEN et VITAL appellent "marastique", le tableau peut aller d'un état confusionnel simple à un syndrome apallique et traduit pour eux l'étendue plus ou moins considérable des nécroses produites à la phase aiguë. La mort survient soit inopinément par syncope cardio-respiratoire, parfois au cours d'une infection intercurrente, soit au terme d'une cachexie progressive.

- Formes neuro-chirurgicales :

Ce sont celles qui conduisent à une intervention sur le lobe temporal avec le diagnostic erroné de lésion expansive aiguë, presque toujours d'abcès temporal. Elles sont assez fréquentes : une trentaine d'observations en étaient signalées en 1968. Sur les 8 E.N.A. de J.H. ADAMS, le diagnostic d'abcès temporal fut initialement porté trois fois ; le diagnostic de gliome une fois. C'est dire les difficiles problèmes de diagnostic que le tableau clinique soulève : dans un contexte infectieux se dessine un syndrome neurologique localisé d'allure expansive ; l'E.E.G. montre une prédominance unilatérale franche des anomalies ; surtout l'artériographie révèle un soulèvement de l'artère sylvienne qui emporte la conviction. L'intervention permet de rectifier le diagnostic et de pratiquer une biopsie ; elle parait avoir une conséquence heureuse sur l'évolution. Alors que les formes localisées sous traitement médical ont une évolution aussi redoutable que les autres (d'après BENNET, 16 morts sur 16 cas), il semble que la décompression opératoire favorise la survie des malades : un malade de RADERMECKER (1962), un malade de BENNET (1962), deux malades de PIERCE (1964), deux malades de J.H. ADAMS, un malade de WITGENS (1967), un malade de VITAL et Coll. (1967).

- Formes curables :

Bien que certains auteurs (LEMAN et al. 1963, LEIDER et al. 1965) se soient crus autorisés à porter un diagnostic d'E.N.A. avec survie sur la seule symptomatologie clinique, le plus grand nombre des auteurs n'accepte ce diagnostic que sur la base d'une étude anatomique approfondie (VAN BOGAERT et al.1955, BENNET et Coll. 1962, FLAMENT et al. 1965, etc.).

Dans sa thèse, en 1967, CAPDEVIELLE relève une douzaine de cas d'E.N.A. curables prouvés par biopsie cérébrale (PIERCE, 1964, CARMON, 1965, SWANSON, 1966, WINTGENS, 1967).

Du point de vue clinique, il ne se dégage pas actuellement de caractères distinctifs propres aux malades qui survivent à la phase aiguë de la maladie, et la symptomatologie clinique prémonitoire est sans particularité ; on remarque seulement que ce sont des individus jeunes.

Pour WINTGENS, le destin des individus dépend certainement de l'étendue des lésions cérébrales qui se sont produites à la phase aiguë de la maladie : quand le processus inflammatoire s'éteint, les patients qui survivent gardent habituellement des séquelles des régions cérébrales atteintes, et principalement des troubles neuro-psychiques liés à la destruction du lobe temporal. Il n'y a qu'une observation de guérison presque totale, le cas 2 de PIERCE et al.

Les séquelles neurologiques ne sont pas particulièrement influencées par la lobectomie temporale, sauf le cas de WINTGENS.

Les plus fréquentes sont l'hémianopie latérale homonyme, l'épilepsie temporale, l'aphasie avec hémiparésie souvent régressive.

Les séquelles psychiques sont constituées souvent par un état démentiel qui présente une couleur très spéciale avec des troubles affectifs à type d'agressivité, d'oppositionnisme ou de pseudo-indifférence entrecoupée de réactions affectives brusques, inadéquates.

Le comportement de ces déments évoque un comportement limbique de par la régression des conduites sociales élémentaires et l'exacerbation des activités instinctuelles (gloutonnerie, coprophilie, tendance aux grivoiseries).

Il faut noter également des troubles de la mémoire, constituant un syndrome de Korsakoff assez pur quand il n'y a pas de démence.

EXAMENS PARACLINIQUES

I° - PONCTION LOMBAIRE

La pression de liquide céphalo-rachidien quand elle est rapportée est assez souvent augmentée (4 des 8 cas de MEYER, 1970).

Le liquide céphalo-rachidien peut être normal mais présente assez souvent une pleiocytose de type lymphocytaire (sur les 13 cas de NOLAN, 4 avaient un liquide normal, mais aucun liquide céphalo-rachidien n'avait plus de 435 cellules), parfois au début on peut avoir une majorité de polynucléaires.

Le taux des protéines du liquide céphalo-rachidien est généralement augmenté, mais ne dépasse jamais 250 mg (que ce soit pour 13 cas de NOLAN ou les 8 cas de MEYER) ; chlorure et glucose sont généralement normaux.

L'examen électrophorétique du liquide céphalo-rachidien est rarement rapporté ; toutefois, WINTGENS dans un cas d'E.N.A. avec survie note une nette augmentation des alpha globulines qui persiste 18 mois après le début de la maladie.

L'augmentation des globules rouges dans le liquide céphalo-rachidien a été rapportée comme une caractéristique de l'encéphalite herpétique (RAWLS, 1966 - ADAMS, 1967). Cinq des huit malades rapportés par MEYER avaient une augmentation du taux des globules rouges dans le liquide céphalo-rachidien, mais cet auteur pense que cette augmentation doit être mise en doute. Pour lui, la présence d'érythrocytes pourrait avoir tout simplement une origine traumatique, cependant il note qu'un des malades présentait un liquide xanthochromique.

2° - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

Dès 1956, RADERMECKER notait au point de vue électroencéphalographique la "polyrythmie très lente et diffuse, généralement de type delta-theta pouvant présenter en outre des aplatissements parfois extrêmes du tracé. La présence de foyers delta, encore plus lents, se situant dans les régions temporales ou fronto-temporales et comportant des pointes lentes souvent isolées répétitives".

En 1958, sur les cinq cas publiés par CRAWFORD et ROBINSON, MILLAR et COEY retrouvaient trois tracés identiques à ceux publiés par RADERMECKER, et mettaient l'accent sur l'aspect pseudo-périodique des tracés et sur le fait que les images caractéristiques étaient limitées à certaines aires cérébrales.

DRACHMAN et ADAMS, ADAMS et JENNET n'ont pas trouvé de modifications spécifiques.

VINCENT et COHADON, sur l'analyse de 63 observations d'E.N.A. de la littérature et de 25 observations personnelles, montrent que les anomalies apparaissent seulement à une période définie de la maladie, entre le deuxième et le douzième jour, et que avant ou après cette date les enregistrements ne montrent plus que des troubles banaux localisés ou non.

Pour UPTON et al. (mai 1970), la pratique en série de l'électroencéphalogramme montre le développement rapide de complexes périodiques sur un fond diffus d'ondes lentes entre le deuxième et le quinzième jour de la maladie, suivis par la disparition de ces complexes sans qu'il y ait d'amélioration clinique.

Pour MEYER, cette constatation peut être considérée comme faisant partie du diagnostic de l'encéphalite herpétique, bien que aucun syndrome particulier électroencéphalographique ne soit affirmatif de ce diagnostic.

3° - VIROLOGIE

Les examens le plus souvent pratiqués sont le dosage des anticorps neutralisants et les réactions de déviation du complément ou les tests d'immunofluorescence.

Mais il nous faut dire d'emblée que cette étude sérologique ne saurait à elle seule établir un diagnostic de certitude.

L'ubiquité de l'infestation herpétique qui atteint une grande majorité d'individus sous forme latente est responsable d'une positivité de la réaction de déviation du complément à des taux variables, dans une proportion allant de 70 à 90 % selon les auteurs. Les critères exigés varient selon les auteurs, mais la majorité s'accorde à qualifier de significative une augmentation du taux des anticorps d'un chiffre au moins quatre fois supérieur à celui de la valeur initiale.

Pour JOHNSON, OLSON et BUESCHER (1968), l'augmentation significative du taux d'anticorps n'aurait pas de valeur :

- parce que cette augmentation peut accompagner une résurgence de lésions cutanéomuqueuses ;

- parce qu'entre deux réactivations, le taux des anticorps peut descendre très bas et donner l'impression d'une infection primaire lors de leur réascension ;

- la réactivation n'est pas forcément liée à des lésions cutanéomuqueuses ;

- une réactivation cliniquement muette ou cutanéomuqueuse peut compliquer des infections générales ;

- enfin, au cours d'une encéphalite, l'augmentation du taux des anticorps anti-herpétiques peut refléter une réactivation non spécifique qui n'est pas liée à l'atteinte du système nerveux central.

Il faut sans doute conclure avec eux que les méthodes sérologiques ne peuvent avoir à elles seules qu'une valeur limitée dans le diagnostic d'encéphalite herpétique.

4° - PONCTION - BIOPSIE CEREBRALE

Elle représente le seul geste permettant d'avoir un diagnostic de certitude quant à la nature de la maladie et quant à son étiologie. En raison des signes électroencéphalographiques ou artériographiques, elle porte en général sur le lobe temporal.

On pratique :

- soit une trépanoponction qui va ramener quelques petits fragments de tissu cérébral nécessaires pour l'examen en microscopie électronique et pour la mise en culture, souvent insuffisants pour un examen correct en microscopie optique.

- soit une large biopsie après volet temporal, l'intervention ayant alors un caractère curatif par décompression.

- soit enfin une lobectomie temporale également dans un but curatif.

Examen anatomopathologique

Le tableau anatomique est remarquablement stéréotypé.

Macroscopiquement, les lésions intéressent bilatéralement, mais de façon asymétrique, les lobes temporaux essentiellement le rhinencéphale et l'insula.

Elles s'étendent souvent latéralement vers la deuxième et la troisième circonvolution temporale et la calloso marginale, en avant vers le gyrus orbitaire et en arrière dans le lobe occipital. On peut observer des foyers de nécrose dans le noyau antérieur du thalamus. Les méninges ont souvent un aspect congestif, et on note fréquemment un engagement temporal.

L'examen microscopique met en évidence trois processus fondamentaux :

- des aires de nécrose inflammatoire prédominant dans le cortex d'un lobe temporal ;

- une inflammation à distance prédominant dans certaines structures du tronc cérébral et du cervelet ;

- des inclusions dans certains neurones et éléments macrogliaux.

La nécrose est le plus souvent massive avec disparition de toute structure parenchymateuse normale. Les structures corticales sont remplacées par une hyperplasie microgliale diffuse. Si l'évolution est suffisamment longue, les éléments microgliaux se chargent de débris parenchymateux et forment des corps granulo-graisseux, cependant qu'en bordure se développe une réaction astrocytaire.

Les infiltrats périvasculaires à lymphocytes sont particulièrement importants dans ces régions. Parfois, cette nécrose est parsemée de plages hématiques, le plus souvent peu étendues. L'infiltration inflammatoire des leptoméninges est particulièrement abondante dans ces régions. Les zones nécrotiques ont une étendue variable, elles débordent fréquemment sur la substance blanche voisine ; la limite de ces zones est le plus souvent bien tranchée, mais elle se continue parfois par des altérations moindres, soit une raréfaction neuronale et une infiltration microgliale modérée.

L'inflammation à distance est d'une importance variable, mais sa présence est capitale pour le diagnostic d'E.N.A. Elle associe des nodules microgliaux à des lésions neuronales avec parfois des images de neuronophagie et des infiltrats périvasculaires. Elle prédomine dans certaines structures du tronc cérébral et du cervelet : calotte protubérantielle et noyau dentelé.

Enfin, la présence d'inclusions acidophiles de type A de Cowdry dans les neurones et la macroglie des régions avoisinant les nécroses est d'un bon appoint pour le diagnostic dans la mesure où elles signent la nature virale de l'encéphalite.

Les pathologistes ont cru que la présence de ces inclusions intranucléaires affirmaient le diagnostic d'encéphalite herpétique, mais ces inclusions ont été également retrouvées dans la leucoencéphalite sclérosante subaiguë, dont l'étiologie a été récemment reliée au virus morbilleux.

Malgré l'apport de la microscopie électronique, et notamment les corrélations ultra-structurales que Itabashi puis Chou et Cherry ont essayé d'établir entre inclusions et virus, les controverses concernant la nature de ces inclusions et leur signification sont loin d'être terminées.

Il semble que nous puissions conclure avec MEYER, BAUER et NOLAN que la constatation d'inclusions intra-nucléaires de type A de Cowdry ne puisse plus être utilisée comme moyen de diagnostic définitif dans l'encéphalite herpétique.

Microscopie électronique

ITABASHI d'abord, puis SWANSON et Coll., PERIER et VANDERHAEGEN, CHOU et CHERRY, VITAL et Coll., et plus récemment CASTAIGNE et Coll. ont pu mettre en évidence la présence de particules du virus herpétique dans l'E.N.A.

Les fragments à étudier séjournent un temps variable dans le formol, puis sont rincés douze heures dans l'eau distillée en changeant trois fois de bain, puis ils sont soumis au fixateur de Palade à 1 % pendant une heure et inclus dans l'épon. Ils subissent alors une double coloration, acétate d'uranyle pendant douze heures, et Citrate de plomb pendant dix minutes.

Le fragment peut aussi être fixé par la glutaraldéhyde diluée à 4 % dans la solution tampon de Millonig, post fixé à l'acide osmique et inclus dans l'épon 812.

Cette étude en microscopie électronique peut être pratiquée sur du cerveau frais, mais également sur un cerveau ayant subi une fixation formolée de plusieurs années sans que pour autant il soit impossible de visualiser les particules virales (ZU RHEIN et CHOU).

Ce sont des particules intranucléaires de forme arrondie ou légèrement hexagonale dont la taille est d'environ 850 à 950 Å, avec le plus souvent un nucléoïde central dont la taille est d'environ 250 à 300 Å, mais vides parfois.

Certaines particules sont entourées d'une enveloppe périphérique séparée de la capside par un halo clair réalisant des formations de 1 500 à 1 800 Å, visibles en périphérie des noyaux ou dans le cytoplasme voisin.

Ces constatations morphologiques correspondent à ce que l'on sait de la morphologie ultra-structurale du virus herpétique depuis les constatations de MORGAN en 1959 sur l'infection cellulaire par herpes simplex hominis.

Cependant, pour JOHNSON (1968), "l'utilisation générale du microscope électronique en tant qu'instrument de diagnostic virologique n'est pas suffisante depuis que l'on sait que les virus doivent être identifiés par leur activité biologique plutôt que par leur morphologie". A son avis, "les études en microscopie électronique ne peuvent donc assurer une identification définitive et certaine du virus".

Etude virologique

Les seules méthodes sûres de diagnostic étiologique sont pour JOHNSON l'isolement du virus à partir du cerveau ou du liquide céphalo-rachidien, ou la démonstration d'antigènes spécifiques dans les cellules du système nerveux central à l'immunofluorescence.

L'isolement du virus d'autres origines peut ne refléter seulement qu'une réactivation intercurrente ou une autre infection simultanée. On trouve très rarement le virus dans le liquide céphalo-rachidien, et seuls HUNTER et COMES, et BRUNNELL et DODD en ont rapporté quelques cas isolés.

MAC CALLUM isola le virus herpétique par culture sur cellule amniotique et sur cellule Hela.

PIERCE réussit aussi à l'isoler par culture de fragments de biopsie cérébrale sur cellules de rein de singe.

Par culture de biopsie, BREEDEN obtint le virus en 48 heures, et SWANSON l'isola par culture sur fibroblastes humains, puis par inoculation intra-cérébrale au souriceau.

Les méthodes de diagnostic virologiques sont certes nombreuses, que ce soit par inoculation à l'animal pour obtenir une keratoconjonctivite chez le lapin ou une

encéphalite chez le lapin et la souris, ou bien que ce soit la culture en milieu unicellulaire ou sur membrane chorioallantoIdienne d'oeuf de poule embryonné.

Toutefois si, ainsi que le note JOHNSON, le virus herpétique pousse chez des hôtes de laboratoire variés, le choix de méthodes sensibles pour son isolement est probablement d'importance pour la détection de petites quantités de virus. De récentes études sur la détection de l'herpes virus dans les voies respiratoires supérieures ont montré que les cultures primaires de rein humain embryonné sont plus sensibles que d'autres cultures sur tissu humain ou de singe ou de poulet.

Ce problème de la découverte du virus pourrait être surmonté en partie par l'utilisation d'anticorps fluorescents traçant pour l'antigène viral ou par l'utilisation de cellules cérébrales intactes pour l'isolement du virus.

Il faut noter toutefois l'inconstance des résultats positifs dans la recherche du virus au cours de l'encéphalite aiguë nécrosante tant par les techniques d'isolement du virus que par l'examen en microscopie électronique.

HARLAND et ADAMS en 1967 ayant repris les six cas mortels de ADAMS et JENNETT et l'observation du cas traité avec succès par MARSHALL ont examiné en microscopie électronique les fragments cérébraux provenant de biopsies ou d'autopsies (les cerveaux ayant séjourné de trois semaines à cinq ans dans le formol). Malgré une destructuration du tissu fixé dans le formol, l'examen en microscopie électronique met en évidence des particules virales intranucléaires de type herpétique dans tous les cas.

BERGOUIGNAN, en 1968, rapporte cinq cas d'E.N.A. dont trois ont été examinés en microscopie électronique. Dans les observations II et V, la recherche du virus fut positive (prélèvement huit jours et quatre jours après le début de la maladie), alors que dans l'observation I, cette recherche est demeurée négative (prélèvement au quatorzième jour).

NOLAN (1970), sur treize cas d'encéphalites herpétiques, note que la biopsie cérébrale fut pratiquée chez cinq malades, mais le virus isolé simplement deux fois, et que l'autopsie de quatre des cinq malades décédés ne permit également de retrouver le virus herpétique que deux fois.

La notion d'une "antostérilisation" du virus herpétique soutenue en particulier par HERZBERG représente actuellement l'explication la plus vraisemblable. Pour HERZBERG, la découverte du virus ne serait possible que dans les premiers jours de la maladie, pendant la phase aiguë.

DELMAS MARSALET et BERGOUIGNAN (1968) apportent des constatations en faveur de cette hypothèse ; ainsi, dans une série de huit cas confirmés par microscopie électronique, le virus herpétique a été identifié deux fois dans des pièces d'autopsie formolées depuis plusieurs mois et prélevés au huitième et douzième jour de la maladie, et six fois sur des prélèvements neuro-chirurgicaux effectués au sixième, septième, huitième et quatorzième jour de la maladie.

JOHNSON pense également que les douze premiers jours semblent les plus propices à la découverte du virus.

Dans notre observation, bien que la biopsie ait été pratiquée au quatrième jour de la maladie, l'examen en microscopie électronique n'a pas mis en évidence de particule virale de type herpétique, seule la culture a été positive.

En conclusion, il faut reconnaître à la ponction-biopsie cérébrale toute sa valeur comme moyen de diagnostic étiologique, tant par la microscopie électronique que par l'isolement du virus, mais il faut savoir pratiquer cette biopsie le plus tôt possible dans la région du lobe temporal. La certitude du diagnostic en dépend, mais également et surtout les possibilités thérapeutiques.

NOTIONS THERAPEUTIQUES

De par sa définition même, le diagnostic d'encéphalite herpétique supposait jusqu'à présent une évolution rapidement mortelle dans la majorité des cas.

Le traitement médical constitué classiquement par la discutable corticothérapie et les médications anti-oedémateuses a peu d'effet sur l'évolution du processus morbide.

Quant au traitement chirurgical de décompression avec lobectomie temporale, il est indiqué le plus souvent dans les cas où un diagnostic erroné de lésion expansive aiguë est porté. Il semble toutefois avoir une conséquence heureuse sur l'évolution et favoriser la survie des malades : un malade de RADERMECKER (1962), un malade de BENNETT (1962), deux malades de PIERCE (1964), deux malades de J.H. ADAMS (1967), un malade de WINTGENS (1967).

L'apparition d'une médication antivirale, la 5 iodo 2' déoxyrudine ou I.D.U. ou Idoxuridine, a bouleversé totalement le pronostic de cette maladie, et bien que les essais thérapeutiques soient encore peu nombreux, les résultats paraissent encourageants.

En 1961, HERMANN et Coll. travaillant sur la détection et l'essai biologique de drogues antivirales découvrent que l'A.D.N. contenu par les virus de la vaccine et de l'herpes sont inhibés par la 5 iodo 2' déoxyuridine ou I.D.U., et que cette inhibition est réversible par la thymidine.

KAUFFMAN en 1962 constate que la kératite expérimentale des lapins est prévenue ou guérie par application topique d'I.D.U.

CALABRESI et Coll. utilisent l'I.D.U. dans le traitement des cancers avancés et notent les effets secondaires toxiques immédiats soit des leucopénies, stomatites

et alopécies. En 1965, CALABRESI empêche une réaction de vaccination jenerienne par l'I.D.U. et constate des effets bénéfiques sur l'herpes zoster. Pour cet auteur, l'utilisation intra-veineuse de l'I.D.U. devait être limitée aux malades présentant un cancer ou une infection sévère à virus A.D.N., car selon lui la drogue pourrait entrer en compétition avec la thymidine dans la synthèse de l'A.D.N. des tissus normaux, et ceci pourrait être cause de métaplasies malignes et de dégats génétiques. L'action de l'I.D.U. sur le virus herpétique est imparfaitement connue, selon KOPLAN et Coll.(1965) ; elle inhiberait la polymerase du virus A.D.N. ou bien elle serait incorporée dans l'A.D.N. viral entraînant alors un faux message à l'A.R.N. messager et conduirait ainsi à la synthèse d'enzymes et de protéines anormales. La relation des effets pharmacologiques de l'I.D.U. avec les effets toxiques est également inconnue. Toutefois, en raison du très haut taux de mortalité de l'encéphalite herpétique et de l'importance des séquelles chez les survivants, certains auteurs ont utilisé l'I.D.U. dans le traitement de cette maladie, et les résultats particulièrement favorables qui sont observés doivent encourager la poursuite de ces essais thérapeutiques.

Observation de BREEDEN (1966)

Il s'agit d'un homme de 34 ans, hospitalisé pour malaises et hallucinations olfactives désagréables.

Très rapidement, il présente un état confusionnel avec raideur de la nuque, agitation, alors que l'E.E.G. montre des ondes delta et theta au niveau de la région fronto-temporale, avec des décharges périodiques du haut voltage et que l'angiographie carotidienne droite donne des images de processus expansif du lobe temporal droit.

Au cinquième jour, alors que le malade est léthargique et que s'est installé un déficit moteur gauche, une biopsie temporale droite à l'aiguille est pratiquée, qui montre un aspect anatomique d'E.N.A., alors que la

culture de virus confirmera ultérieurement la présence de virus herpétique.

Au septième jour, le malade est dans le coma, avec mydriase de la pupille droite et réponse aux stimulis douloureux par une attitude décérébrée du côté gauche ; une intervention de décompression est pratiquée par volet bilatéral pariéto-temporal.

Le lendemain est entrepris le traitement par l'I.D.U., d'abord à la dose de 40 mg/kg, puis les sept jours suivants à la dose de 6 g par 24 heures par perfusion constante intra-veineuse, jusqu'à une dose totale de 39 g.

Les effets toxiques du médicament apparaissent le neuvième jour, avec un maximum au treizième jour (diarrhée sanglante). Au 19e jour, les tests hépatiques sont perturbés (bilirubine à 2 mg et S.G.O.T. à 900 unités), mais le malade ne présente ni ictère ni hépatomégalie.

Le 22e jour, on note une amélioration soudaine de l'état du malade, il a récupéré sa motricité et le réflexe photomoteur. Il ouvre les yeux sur ordre.

Les semaines suivantes, l'amélioration se poursuit et quatre mois après le début de la maladie, on peut considérer la guérison acquise sans séquelles.

Observation de BUCKLEY et MAC CALLUM (1967)

Il s'agit d'une femme de 41 ans ayant présenté un épisode transitoire dix jours avant le début de la maladie à type de période de confusion ayant duré quelques heures.

La maladie débute par des céphalées et vomissements et une crise d'épilepsie avec confusion.

Au deuxième jour, lors de son admission, la malade est obnubilée et présente un syndrome méningé et ptosis bilatéral.

Puis la malade devient confuse, agitée avec un léger déficit facial droit et une hypertonie du côté droit.

L'E.E.G. montre des ondes lentes anormales généralisées et l'artériographie carotidienne gauche, une artère péricalleuse déplacée vers la gauche.

Une biopsie à l'aiguille des deux lobes pariétaux ainsi que du liquide céphalo-rachidien ventriculaire sont inoculés dans des cultures de tissu d'amnios humain ; 24 heures après, on observe des lésions typiques d'herpes simplex sur les cultures avec le liquide céphalo-rachidien ventriculaire.

Au onzième jour de la maladie est entrepris un traitement par perfusion intra-carotidienne droite lente et continue de sérum physiologique où l'on ajoute une fois par jour pendant cinq jours une solution à 0,1 % d'I.D.U.

L'administration totale a été de 100 mg en deux heures le premier jour puis 100, 200, 300 et 400 mg les quatre jours suivants.

La dose totale a donc été d'environ 14 mg/kg. On n'a noté aucun effet secondaire.

Les auteurs ont pensé qu'il y avait une minime amélioration, la malade semblait mieux répondre aux stimulis et l'hypertonie avait diminué ; mais par la suite, la malade ne présenta que de minimes progrès et six mois plus tard, elle était toujours confuse, dysphasique, quadriparetique et présentant des crises d'épilepsie.

Observation de EVANS (1967)

Il s'agit d'une fillette de huit ans dont la maladie a débuté par des céphalées avec vomissements et une incapacité à garder la station debout et qui en quelques heures a présenté des convulsions.

Les jours suivants, elle présentait un syndrome méningé fébrile, avec confusion puis coma avec hémiplégie gauche.

A l'E.E.G., on notait un foyer antérieur droit sur un fond d'ondes lentes des deux hémisphères.

Malgré un traitement par les corticoïdes, un état de décérébration persiste pendant sept semaines au bout desquelles est pratiquée une biopsie du cortex frontal droit pour mise en culture.

Aussitôt après est entrepris un traitement par l'I.D.U. en perfusion intra-veineuse sucrée et salée pendant huit heures, avec par la suite quatre perfusions identiques à la dose de 500 mg par kg.

Trente-six heures après la prelière perfusion, la fillette criait aux stimulis douloureux et ouvrait les yeux ou tirait la langue sur ordre, la semaine suivante elle devenait plus consciente, et neuf jours après la première perfusion elle reconnaissait ses parents, commençait à parler et récupérait la motricité volontaire de sa main gauche.

Par la suite, l'amélioration se ralentit, et la fillette reste sévèrement handicapée intellectuellement et physiquement.

L'auteur ne rapporte aucun signe de toxicité au traitement.

Observation de MARSHALL (1967)

Il s'agit d'un garçon de treize ans ayant présenté cinq jours avant le début de la maladie un traumatisme cranien temporo-pariétal par balle de golf.

Pendant quatre jours, il se plaint de céphalées et au cinquième jour, il présente une crise convulsive droite puis généralisée.

L'E.E.G. montre des ondes lentes anormales au niveau de l'hémisphère droit, avec des signes localisés dans la région antérieure du lobe temporal droit.

Au douzième jours après le traumatisme, il est confus, fébrile, avec une hémiparésie gauche, une hémianopsie et une rigidité de la nuque.

L'artériographie montre une grosse masse avasculaire temporo-pariétale droite, mais la trépanation au lieu d'un hématome, on trouve une masse cérébrale nécrotique ramollie où l'examen anatomo-pathologique met en évidence la présence d'inclusions de type A de Cowdry, la culture de la biopsie mettra en évidence le virus herpétique.

Au 15e jour après le traumatisme, le garçon présente un coma vigil, une hémiplégie gauche et une mydriase droite.

On pratique une décompression externe, et aussitôt après l'opération, on place une perfusion intraveineuse de lactate Ringer avec 0,75 g d'I.D.U. pour 500 ml, soit 3 g par 24 heures. Ensuite, pendant deux jours et demi, le garçonnet reçoit une dose totale de 7,5 g soit 200 mg/ kg de poids.

Au troisième jour du traitement, on note une leucopénie à 1 900 (4 000 globules blancs par cm3 avant le traitement), cette leucopénie persistant pendant dix jours.

L'auteur ne note pas de thrombopénie ni d'altération des tests hépatiques.

Trente-six heures après la perfusion, le malade présente une nette amélioration de sa conscience et une récupération de son bras gauche ; vingt et un jours après le traitement, le seul déficit neurologique est une petite apaxie de la main gauche, dont le malade aura récupéré quand il retournera à l'école deux mois plus tard.

Observation de BELLANTI (1968)

Il s'agit d'une petite fille de onze mois dont la maladie débute par des convulsions généralisées et un état de léthargie.

L'E.E.G. au quatrième jour montre un tracé anormal avec des signes d'ondes lentes diffuses prédominantes dans la région temporale droite.

L'enfant est semi-comateux et présente des clonies du bras droit quand on décide, au cinquième jour, une biopsie cérébrale à l'aiguille : le virus herpétique est isolé deux jours après.

Au quatorzième jour est entrepris le traitement par l'I.D.U. à la dose de 40 mg par kg en perfusion continue intra-veineuse dans une solution à 5 % de dextrose. Le dosage est maintenu les six jours suivants, puis interrompu en raison des signes de toxicité hépatique (S.G.O.T. : 4900 hépatomégalie). Il n'y a ni leucopénie, ni thrombopénie. L'état de la fillette s'est progressivement amélioré, et en six mois elle est devenue beaucoup plus vive, gardant seulement une raideur modérée des extrémités.

Observation de CHARNOCK (1970)

Il s'agit d'une fillette de dix neuf jours, prématurée, de 1,600 Kg. Elle présente des lésions vésiculaires de type zostérien dans le sixième espace intercostal gauche, une hyperthermie, un nystagmus horizontal presque continuel, avec composante rapide vers la droite, une paralysie du facial inférieur droit, des convulsions.

Il y a une détérioration neurologique progressive les cinq jours suivants, avec aggravation de l'état convulsif et de l'hébétude et arrêts respiratoires avec cyanose. Le réflexe de moro est incomplet, et il y a perte du réflexe de succion. On pratique une ponction-biopsie cérébrale à l'aiguille du lobe temporal droit.

Au septième jour, le traitement par I.D.U. intraveineuse est entrepris ; la poudre est mise en suspension dans du sérum salé stérile isotonique à concentration de 1 g / ml, la solution est tamponnée à 1 ph : 9 avec de l'hydroxyde de sodium. La préparation est filtrée sur filtre millipore et stockée à 4°C, ensuite diluée dans du dextrose à l'eau à 5 %.

On place une perfusion continue avec une dose quotidienne maintenue à un taux assez bas pour éviter les effets secondaires.

Au deuxième jour du traitement, on note une amélioration clinique avec récupération du réflexe de succion et une diminution de la sévérité et de la fréquence des convulsions.

Le traitement doit être interrompu au septième jour, en raison d'une chute des plaquettes à 70 000. La dose totale a été de 410 mg/kg de poids. L'état clinique reste stable, mais le bébé conserve une rigidité en flexion et des convulsions.

Observation de SILK (1970)

C'est un garçon de six ans dont la maladie débute par des céphalées et des vomissements, et des secousses épileptiformes.

Rapidement, il est inconscient et au quatrième jour est comateux, avec une hémiplégie gauche.

Au cinquième jour, le diagnostic d'encéphalite herpétique est affirmé par immunofluorescence d'une biopsie temporale droite dont on isolera plus tard le virus herpétique.

Le malade ne réagissant pas à un traitement par la prednisolone à 40 mg/kg, le traitement par l'I.D.U. est décidé.

Il fut donné une dose de 11,5 g en huit jours de traitement, soit 550 mg/kg.

L'état du malade s'est amélioré, mais il conserve de lourdes séquelles : hémiplégie, hémianopsique, retardé mental et incontinent urinaire.

L'auteur note des signes de toxicité hépatique avec un pic de bilirubine au treizième jour (alors que le taux de S.G.O.T. a diminué progressivement pendant le traitement, sans ictère, ni hépatomégalie.) Outre l'altération des fonctions hépatiques, il note une alopécie partielle et une anémie.

Observations de NOLAN et Coll. (1970)

Les auteurs colligent treize observations d'encéphalite herpétique, dont dix traitées par l'Idoxuridine.

Ils utilisèrent de l'I.D.U. fraîche à 3 mg/l dans

5 % de sérum glucosé en amenant le pH à 8,2 avec de l'hydroxyde de sodium.

L'I.D.U. fut administrée par perfusion intraveineuse à la dose de 430 mg/kg pendant cinq jours.

Aucun adulte n'a reçu plus de 30 g ; on leur donnait 3 g dans un litre de sérum glucosé à 5 % toutes les douze heures pendant cinq jours.

- Des six malades traités par I.D.U. :

  - deux sont morts en cours de traitement :

. une femme de 57 ans au troisième jour du traitement, alors qu'elle avait reçu 15 g (mais ici le traitement fut arrêté 48 heures par manque de médicament) ;

. une femme de 62 ans, décédée 72 heures après le début du traitement, alors qu'elle avait reçu 9 g.

  - les quatre malades ayant reçu un traitement complet ont guéri sans séquelles.

- Des sept malades ayant été traités de façon symptomatique, 3 sont morts.

Des quatre survivants, un seul est relativement bien (une fillette de sept ans qui a une parésie de la main gauche), les autres ont de lourdes séquelles.

Les auteurs ont noté les effets toxiques du traitement par l'I.D.U. :

- une stomatite dans les six cas, six à quatorze jours après le début du traitement ;

- une leucopénie chez tous avec des infections secondaires ;

La stomatite et la leucopénie guérissent en une semaine environ.

- une thrombocytopénie au douzième jour après le début du traitement ; le taux des plaquettes revenant à la normale quatre à cinq jours après. Aucun malade n'a saigné ;

- aucun malade n'a présenté de diarrhée ;

- une alopécie vingt-deux jours après le début du traitement, qui se complète en deux semaines, mais avec repousse des cheveux en un an ;

- une chute des ongles également transitoire.

COMMENTAIRES

En laboratoire, l'I.D.U. inhibe les effets cytotoxiques de l'herpès virus à une concentration de moins de 1 microgramme par ml.

L'I.D.U. est rapidement excrétée par l'organisme, et deux heures après la perfusion il ne reste plus que très peu de produit intact ; ainsi, selon BREEDEN, les tissus ne sont exposés à l'action de la drogue intacte que pendant de relativement courtes périodes.

NOLAN signale qu'en dépit d'une déiodinisation enzymatique rapide en produit inactif (iodouracile - iodide-uracile) au cours d'une perfusion de deux heures la moitié ou le tiers de l'I.D.U. excrétée est encore intacte.

Les auteurs n'ont encore que très peu de notions sur le devenir de la drogue dans l'organisme, et notamment sur les conditions de passage de la barrière hématoméningée, mais ils semblent admettre la règle de Calabresi pour l'utilisation thérapeutique de l'I.D.U. : soit une dose maximum de 600 mg/kg de poids en doses fractionnées pendant cinq jours.

BREEDEN et MARSHALL rapportent deux cas avec

guérison sans séquelles, mais il faut sans doute tenir compte du rôle de la décompression externe ; dans le cas de BUCKLEY et MAC CALLUM, selon les auteurs eux-mêmes, la dose administrée fut certainement insuffisante ; EVANS obtint une guérison au prix de séquelles, mais avec un traitement institué à la septième semaine de la maladie.

De même, il semble difficile de tirer des conclusions quant à l'efficacité thérapeutique de l'I.D.U. des cas isolés de BELLANTI, CHARNOCK ou SILK.

La statistique de NOLAN et Coll. est sans doute sur ce point plus intéressante, et sur six malades traités par l'I.D.U., quatre malades guérirent sans séquelles, deux décédèrent en cours de traitement, dont un avec un arrêt de traitement pendant 48 heures par manque de médicament.

Les manifestations toxiques du traitement par l'I.D.U. relevées par les différents auteurs sont identiques : leucopénie, thrombocytopénie, stomatite, alopécie ; selon BREEDEN, elles seraient liées au pouvoir de l'I.D.U. d'inhiber la multiplication cellulaire.

Les troubles gastro-intestinaux avec hémorragie digestive, ainsi que les dermatites, sont rares, et les différentes manifestations toxiques ont toutes été réversibles.

Il semble donc que, bien que sérieux, ces effets secondaires de l'I.D.U. soient acceptables en raison de l'efficacité certaine de l'I.D.U. dans les encéphalites herpétiques sévères.

AUTEUR	SEXE	AGE	Date du traitement après début des signes neurologiques	TRAITEMENT	Dose totale mg/kg de poids	Séquelles	TOXICITE
BREEDEN		34 ans	8e jour	Volet de décompression + I.D.U. IV	550 mg/kg	-	Tests hépatiques leucopénie
BUCKLEY et MAC CALLUM		41 ans	11e jour	I.D.U. intra-carotidienne	14mg/kg	+++	-
EVANS		8 ans	7e semaine	I.D.U. IV	500 mg/kg	+++	-
MARSHALL		13 ans	3e jour	Décompression ext. + I.D.U. IV	200 mg/kg	-	Leucopénie
BELLANTI		11 mois	14e jour	I.D.U. IV	240 mg/kg	+	Transaminases Hépatomégalie
CHARNOCK		néonatal	7e jour	I.D.U. IV	410 mg/kg	+	Thrombopénie
SILK		5 ans	5e jour	I.D.U. IV	550 mg/kg	+++	Tests hépatiques Alopécie - Anémie
NOLAN et Coll.		6 malades de 7 à 62 ans		I.D.U. IV	430 mg/kg	4 - 2 DCD	Stomatite - Leucopénie Thrombocytopénie Alopécie - Chute des ongles.

CONCLUSION

Nous avons eu le privilège de rapporter un cas d'encéphalite herpétique observé dans le service de notre Maître, le Professeur GERAUD.

Cliniquement, cette observation s'inscrit bien dans le cadre de la méningo-encéphalite herpétique et la ponction-biopsie cérébrale pratiquée au quatrième jour de la maladie a révélé la présence de virus herpétique à partir de cultures de tissu cérébral, alors que la microscopie électronique n'a pas mis en évidence de particules virales.

La description clinique de la méningo-encéphalite herpétique, à l'exception de quelques nuances évolutives, a subi peu de retouches.

Par contre, la primauté de la ponction-biopsie cérébrale précoce sur les autres examens paracliniques nous paraît s'être dégagée de cette étude.

La nécessité d'un diagnostic étiologique précoce peut être également affirmé à la lumière des résultats encourageants obtenus dans le traitement de l'encéphalite herpétique par l'Idoxuridine.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS R.D. - BERGER E.C. et VAN BOGAERT L. :

Remarks on three new cases of acute necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier, Amsterdam, 1961, 266-282.

2. ADAMS J. - HUME and JENNETT W. - BRYAN :

Acute necrotizing encephalitis : a problem in diagnosis.
J. of Neurol. Neurosurg. and Psych. 1967, 30, n° 3, 248-260.

3. AJURIAGUERRA et HECAEN :

Le syndrome temporal.
Le cortex cérébral, 1969, 114, 59.

4. AFZELIUS-ALM L. :

Aseptic (non bacterial) encephalo-meningitides in Gothenburg, 1932-1950.
Acta Med. Scand. 1951, 263, 1-96.

5. ARMSTRONG C. :

Herpes simplex virus recovered from the spinal fluid of a suspected case of lymphocytic choriomeningitis.
Public Health Rep. 58 ; 16-21, 1943.

6. ASKANAZY C.C. - TOM M.I. et ZELDOWICZ L.R.C. :

Encephalitis presumably of viral origin, associated with massive necrosis of the temporal lobe.
J. of Neuropath. and Exp. Neurol. 1958, 17, 4, 565-570.

7. BARBIZET J. :

L'amnésie de mémoration d'origine hippocampo-mamillaire.
La semaine des Hôpitaux, 20 avril 1963, n° 27.

8. BARBIZET J. - DEVIC M. - DUIZAB Ph. :

Etude d'un cas d'encéphalite amnésiante d'origine herpétique.
Soc. Med. des Hôp. Paris, 10 novembre 1967.

9. BARONTINI F. et al. :

On a case of necrotizing encephalitis with unusually long course, appearing after a head injury.
Riv. Neuro. Biol. 13, 274-90, apr.jun. 67.

10. BELLANTI J.A. - GUIN G.H. - GRASSI R.M. et al. :

Herpes simplex encephalitis : brain biopsy and treatment with 5-iodo-2' deoxyuridine.
J. Pediat. 72. 266-275, 1968.

11. BENNET D.R. - ZU RHEIN G.M. et ROBERTS J.S. :

Acute necrotizing encephalitis. A diagnosis problem in temporal lobe disease : report of three cases.
Arch. Neurol. 1962, 6, 96-113.

12. BERGOUIGNAN M. et COHADON F. :

Essai de classification générale des encéphalites.
EMC Neurologie, 1964, tome II, 17047 A 10, p.1.

13. BERGOUIGNAN M. - JULIEN J. et VITAL C. :

Encéphalites nécrosantes aiguës de l'adulte. Mise en évidence de virus herpétique au microscope électronique.
Presse Médicale, 76, n° 15, 709, mars 1968.

14. BERGOUIGNAN M. et VITAL C. :

Encéphalites nécrosantes aiguës.
Bordeaux Med. 3, 1015, av. 1970.

15. BERGOUIGNAN M. - JULIEN J. et VITAL C. :

Le virus herpétique est-il responsable des encéphalites aiguës nécrosantes ?
Presse Med. 76, n° 15, 703-704, mars 1968.

16. BERLUCCHI C. et SALA E. :

On the hemorragic form of acute necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier, Amsterdam, 1961, 218-226.

17. BLACKWOOD W. - DUDGEON J.A. - NEWNS G.H. and PHILLIPS B.M.

Case of encephalitis due to herpes simplex.
Brit. Med. J. 1966, 1, 1519-1521.

18. BOOTH C.D. - OKASAKI H. et GAULIN J.C. :

Acute inclusion encephalitis of herpes simplex type.
Neurol. 1961, 11, 7, 619-629.

19. BOUTEILLE M. et al. :

Particular intranuclear inclusions observed in the electron microscope in a case of acute necrotizing encephalitis.
Ann., Ana. Path. (Paris), 12 : 403-10, oct.dec.67.

20. BOZHINOV - UZUNOV et KHARALANOV :

Acute necrotic encephalitis (Coxsackie B virus infection)
Surv. Med. (Sofia), 11 (7-8), 141, 6, 1960.

21. BREEDEN C.J. - HALL T.D. - TYLER H.R. :

Herpes simplex encephalitis treated with systemic 5 iodo 2'-deoxyuridine.
Ann. Antern. Med. 65, 1050-1056, 1966.

22. BRIHAYE J. :

Etude des encephalites herpétiques et des encéphalites nécrisantes aiguës. (Thèse Médecine).
Acta Neurol. Psychiat. Belgica, 1959, 59, 1-114.

23. BRUNELL P.A. et DODD K. :

Isolation of herpes virus hominum from the cerebro spinal fluid of a child with bacterial meningite and gingivo-stomatitis.
J. Pediat. 1964, 65, 53.

24. BUCKLEY T.F. - MAC CALLUM F.O. :

Herpes simplex virus encephalitis treated with idoxuridine.
Brit. Med. J. , 13 may 1967, 2, 419-420.

25. CALABRESI P. :

Current status of clinical investigations with 6-azanridine, 5-iodo 2' deoxyuridine, and related derivatides.
Cancer Res. 23 - 1260-1267, 1963.

26. CAMBIER J. :

Encephalites et méningites herpétiques humaines.
Presse Med. 1955, 63, 286-288.

27. CAPDEVIELLE P. :

Formes curables de l'encéphalite aiguë nécrosante.
Thèse Bordeaux, 1967.

28. CARMON A. - BEHAR A. - BELLER A.J. :

Acute necrotizing hemorragic encephalitis presenting clinically as a space-occupying lesion. A clinico - pathological study of six cases.
J. Neurol. Sci. 1965, 2, 328-343.

29. CASTAIGNE P. - CAMBIER J. - ESCOUROLLE R. - CATHALA F. et BRUNET P. :

Etude virologique et ultrastructurale d'une observation d'encéphalite nécrosante aiguë.
Journ. des Agreg. 2, 10-11-12, 241,246, dec. 1969.

30. CHARNOCK E. :

J. of Pediat. 1970, 76, 459.

31. CHOU S.M. et CHERRY J.D. :

Ultrastructure of cowdry type A inclusion, I in human herpes simplex encephalitis.
Neurology, 1967, 17, 575-586.

32. COHADON F. et LEMAN P. :

L'oedème cérébral et son traitement.
J. Med. Bordeaux, Juin 1967, n° 6, 859-867.

33. CONNEY F.D. :

The herpes simplex virus and the nervous system.
Rewien of the litterature.
Med. Ann. Dec. 37, 266-9, pessim May 68.

34. CONNOLLY J.H. - ALLEN I.V. - HURWITZ L.J. et al. :

Measles-virus antibody and antigen in sub acute sclerosing pehance phalitis.
Neurology, 18, 95-97, 1968.

35. COPE V. and HOWIESON J. :

Radiological fiudings in acute necrotizing encephalitis due to herpes simplex virus.
Clin. Radiol. Janv. 1967, 18, 109-111.

36. CORDIER J. et HENNEAUX J. :

Une nouvelle observation d'encéphalite nécrosante aiguë avec inclusion du type A.
Acta. Neurol. Psych. Belgica. 1956, 56, 6, 386-395.

37. COXE W.S. - LUSE S.A. :

Acute hemorragic leuco-encephalitis.
J. Neurol. Surg. 1963, 20, 584-596.

38. CRAWFORD A.R. et ROBINSON F.C.J. :

Necrotizing encephalitis.
BRAIN 1957, 80, 2, 209-221.

39. CROMPTON M.R. and TEARE R.D. :

Encephalitis after the reduction of steroïd maintenance therapy.
Lancet, 1965, 2, 1313,1320.

40. DELAY J. :

Les dissolutions de la mémoire.
P.U.F., 1949.

41. DELMAS-MARSALET P. et al. :

Current incidence of herpetic encephalitis in adults on

a personnal serie of 8 cases confirmed by electron microscopy.
Bull. Acad. Nat. Med. Paris, 152, 316-321, 28 mai 1968.

42. DODGE P.R. :

Treatment of herpes simplex encephalitis with an antiviral agent.
Develop. Med. Child. Neurol. 10, 665-6, oct. 68.

43. DODGE P.R. and CURE C.W. :

Acute encephalitis with intranuclear cellular inclusions : a non fatal case of probable herpetic etiology diagnosed by biopsy.
New England J. Med. 1956, 255, 849-853.

44. DRACHMAN D.A. et ADAMS R.D. :

Herpes simplex and acute inclusions body encephalitis.
Arch. Neurol. 1962, 7, 45-63.

45. DRAGANESCU S. - OLTEANU L. - JONESCU R. et TOFAN R. :

Contributic la studial anatomoclinical encephalitic polioclazice.
Studii. Cercet. Fisiol. Neurol. 1953, 4, 389-400.

46. DUCKETT S. - KELLY R. and GRANT H.C. :

Un cas de méningo-encéphalite nécrosante avec inclusions intra-cellulaires dû à une infection psittacosique possible.
Rev. Neurol. Juin 1963, 108, n° 6.

47. EVANS A.D. - GRAY D.S. - MILLER M.H. - VERRIER JONES E.R. WEEKS R.D. and WEUS C.E.C. :

Herpes simplex encephalitis treated with intravenous idoxuridine.
Brit. Med. J. 13 may 1967, 2, 407-410.

48. FLAMENT J. et LEFEVRE A. :

Necrotizing encephalitis with petechial hemorrhages.
Ensephalitides, Elsevier, 1961, 230-234.

49. FLAMENT-DURAND J. - CAPON A. et COERS C. :

Etude anatomo-clinique de 5 cas d'encéphalite nécrosante aiguë.
Rev. Neurol. Nov. 1965, 113, n° 5, 503-522.

50. FONTAINE Ch. née PERON-MAGNAN :

Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions (étude clinique, E.E.G., anatomique et ultrastructurale).
Thèse Paris, 1965, n° 9.

51. FONTAN A. - VERGER P. - VAN BOGAERT L. et RADERMECKER J. :

Encéphalite aiguë caractérisée anatomiquement par des nécroses oedémateuses étendues et de classification difficile.
Rev. Neurol. Avril 1964, 110, n° 4.

52. FORCE E.E. - STEWART R.C. - HAFF R.F. :

Herpes simplex shin infection in rabbits. I effect of 5-iodo-2' deoxyuridine.
Virology 23, 363-369, 1964.

53. FRANKEN L. - PARMENTIER R. - KLEINTJENS E. et VAN BOGAERT L. :

Acute necrotizing encephalitis without inclusions.
Encephalitides, Elsevier, 1961, 243-252.

54. FRIEDMAN H.N. - ALLEN M. :

Chronic ablation of limbic system in man.
Neurology. 1967, 17, 286.

55. GAUTIER J.C. :

Nosologie des encéphalites.
Rev. Prat. 1966, XVI, n° 4, 413-423.

56. GAUTIER J.C. et GUAZZI G.C. :

Réaction granulomateuse dans les encéphalites primitives.
Rev. Neurol. Paris 1961, 104, n° 1, 24-31.

57. GIRARD P.F. - TOMAS IM. - BONAMOUR G. et GARDE A. :

Encéphalite nécrosante, uvéite postérieure de Harado, aphtose scrotale.
Rev. Neurol. 1963, 108, 13-22.

58. GLOWASKI J. - GUAZZI G.C. - VAN BOGAERT L. :

Pseudo tumoral presentation of certain case of subacute sclerosing leucoencephalitis.
J. Neurol. Sci. 1967, 4, n° 2, 199-215.

59. GREENFIELD J.C. :

Encephalitis and encephalomyelites in England and Wales during the lest decade.
Brain 1950, 73, n° 2, 141-166.

60. GRUNER J.E. :

Observations on necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier, 1961, 203-205.

61. GRANT H.G. et MC MENEMEY W.H. :

A case of necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier, 227-229.

62. HAYMAKER W. - SMITH M.G. - VAN BOGAERT L. et DE CHENAR C. :

Pathology of viral disease in man characterized by nuclear inclusions in viral encephalitis.
W.S. Fiels an R.L. Blattner eds. Springfiels III - Charles C. Thomas, 1958, 94-204.

63. HERPES ENCEPHALITIS :

Brit. Med. J. 3, 331-32. 10 Aug. 68.

64. HERZBERG K. :

Herpes virus nachweis in gyrus cinguli einer einschlus zkörpercher encephalitis.
Tbl. Bakt. I. Org. 1959, 174, 7, 38-43.

65. HOWIESON J.L. - ESCOBAR A. and GAROFALO R. :

Radiologic findings in acute necrotizing encephalitis.
Radiology, august. 1965, n° 85, 298-300.

66. HUNT B.P. - COMER E. :

Herpetic meningo-encephalitis accompanying cuteneous herpes simplex.
Amer. J. Med. 1955, 19-814.

67. ITABASHI H.H. - BASS D.M. and MC CULLOCH J.R. :

Inclusion body of acute inclusion encephalitis.
Arch. Neurol. Chicago, 1966, 14, 493-505.

68. JELLINGER K. et al. :

Acute necrotizing inclusion body encephalitis. Isolation of herpes simplex virus from the brain.
Acta Neurol. Path. Berlin, 2 janvier 1964, 3, 278-83.

69. JOHNSON R.L. - OLSON L.C. - BUESCHER E.L. :

Herpes simplex virus infections of the nervous system.
Arch. Neurol. 1968, 18, 260-263.

70. KAUFMAN H.D. :

Clinical cure of herpes simplex heratitis by 5-iodo-2' deoxyuridine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 251-2, 1962.

71. KENT F.H. et al. :

Herpes simplex encephalitis.
Amer. J. Dis. Child. Déc. 1964, 108, 644-647.

72. KRUCKE W. :

Uber eine besondere form der ojoutanen encephalitis akute, subakute und kronisch rezidivierende. Encephalitis mit Einscluss Rorperchen.
Der Nervenartz, 1957, 28, 289-301.

73. KURTZKE J.L. :

Inclusion body encephalitis. A non fatal case.
Neurology, 1956, 6, 371-376 (DODGE et CURE, 1956).

74. LEBEAU J. et GACHES J. :

Diagnostic neuro-chirurgical et électroencéphalographique des encéphalites aiguës ou suppurées d'apparence primitive
Sem. des Hôp. Paris, 1961, 37, 20, 1217-1228.

75. LEGER H. et VITAL Cl. :

Etude en microscopie optique et électronique d'un cas d'encéphalite nécrosante aiguë.
Arch. d'Anat. Path. 1968, 16, 52.

76. LEIDER W. - MAGOFFIN R.L. - LENNETTE E.H. - LEONARDS :

Herpes simplex virus encephalitis.
New England J. Med. 1965, 273, 341-347.

77. LEIDER W. et al. :

Herpes simplex virus encephalitis ; its possible association with reactived latent infection.
New England J. Med. 7 janv. 1965, 273, 269.

78. LEMAN P. - LOISEAU P. et COHADON F. :

Sur deux cas d'encéphalite rappelant cliniquement les encéphalites nécrosantes temporales mais d'évolution favorable.
Rev. Neurol. Juin 1963, 108, n° 6, 798-805.

79. LENNETTE E.H. - SCHMIDT N.J. :

Diagnostic procedures for viral and rickettsial diseases, ed. 3.
New York, American Public Health Association, 1964.

80. LERNER A.M. - BAILEY E.J. - NOLAN D.C. :

Complément requiring neutralizing antibodies in encephalitis caused by herpes virus hominis.
J. Immun. 104, 607-615, 1970.

81. LOISEAU P. et COHADON S. :

Données électroencéphalographiques dans les encéphalites.
J. Med. Bordeaux, 1964, 141-199, 11293.

82. MAC CALLUM F.O. - POTTER J.M. and EDWARDS D.H. :

Diagnostic précoce de l'encéphalite de l'herpès simple par biopsie cérébrale.
The Lancet, 15 août 1964 (2), 332-339.

83. MARIE J. et LYON G. :

Encéphalite subaiguë polioclastique. Etude anatomo-clinique d'une observation.
Revue Neurologique, 196, 104, 3-14.

84. MARSHALL J.S. :

Herpes simplex encephalitis treated with idoxuridine and external decompression.
Lancet, 1967, 2, 579.

85. MARTINS A.N. - KEMPE L.G. - HAYES G.I. :

Acute hemorragic leucoencephalitis. With a concurrent primary herpes simplex infection.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1964, 27, 493-501.

86. MAY G. - DAHN R. et REUSS K. :

Contribution to the demonstration of herpes virus on encephalitis.
Deutsch. Med. Wschr, 28 apr. 1967, 92, 793-6.

87. MEYER J.S. et al. :

Herpes virus hominis encephalitis neurological manifestations and use of idoxuridine.
Arch. Neurol. 23, 438-50, NOv. 70.

88. MEYER H.M. Jr. - JOHNSON R.T. - CRAWFORD I.P. et al. :

Central nervous system syndromes of "viral" étiology. A study of 713 cases.
Amer. J. Med. 29, 334-347, 1960.

89. MILLER K.J. - HESSER F. and TOMPKINS V.N. :

Herpes simplex encephalitis. Report of 20 cases.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 92-103.

90. MISHKIN F.S. :

Radionuclide angiogram and scan findings in a case of herpes simplex encephalitis.
J. Nucl. Med. 11, 608-9 oct. 70.

91. MOLLARET P. :

Considérations sur les méningites d'origine virale.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 115, 1321-1333.

92. MOLLARET P. - SNEIDER :

Classification épidémiologiques et virologiques des encéphalites humaines.
Rev. Neurol. Mars 1963, 225.

93. MORECKI R. - BEKER N.H. :

Human herpes virus infection : its fine structure identification in paraffin - embedded tissue.
Arch. Path. 86, 292-296, 1968.

94. MORGAN C. - ROSE H.M. - HOLDEN M. et al. :

Electron microscopic observations on the developpement of herpes simplex virus.
J. Exp. Med. 110, 643-656, 1959.

95. MORGAN C. - ELLISON S.A. - ROSE H.M. et MOORE O.H. :

Structure and developpement of viruses observed in the electron microscope. Herpes simplex virus.
J. empp. Med. 1954, 100, 195-202.

96. NOEL P. :

L'encéphalite nécrosante (à propos de trois observations anatomo-cliniques).
Thèse Lyon, 1966.

97. NOLAN D.C. - CARRUTHERS N.M. et MARTIN LERNER A. :

Herpes virus hominis encephalitis : thirteen cases, six cases Keated with Idoxuridine.
New England 282, 10-13, Janv. 70.

98. OLSON L.D. - BUESCHER E.L. - ARTENSTEIN M.S. et al. :

Herpes virus infection on the human antral nervous system. New England. J. Med. 277, 1271-1277, 1967.

99. PAGE L.K. - TYLER H.R. - SHILLITO J. :

Neurological experience with herpes virus encephalitis. J. Neurosurg. 1967, 27, 346-352.

100. PENFIELD W. - MILNER B. :

Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone.
A.M.A. Arch. Neurol. Psych. 1958, 79, 475.

101. PERIER O. et VANDERHEEGEN J. :

Indications étiologiques apportées par la microscopie électronique dans certaines encéphalites humaines.
Rev. Neurol. 1966, 115, 2, 250-254.

102. PERIER O. - PARMENTIER R. - BRIHAYE J. et FLAMENT DURAND

A cas of inclusion. Body necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier pub. 1961, 235-242.

103. PIERCE N.F. - PORTNOY B. - KEEDS N.E. - MORRISON R.L. et WEHRLE P.F. :

Encephalitis associated with herpes simplex infection presenting as a temporal. Lobe mess. Report of 2 cases with survival.
Neurology, août 1964, VOL. 14, n° 8, 708-713.

104. PETERS G. :

Necrotizing encephalitis.
Encephalitides, Elsevier pub. 1961, 258-265.

105. POSER Ch. et VAN BOGAERT L. :

Leuco et polioencéphalopathies symétriques nécrosantes.
Rev. Neurol. Juillet 1960, p. 3.

106. RADERMECKER J. :

Diagnostic clinique et électroencephalographique de

l'encéphalite nécrosante aiguë. Son intérêt comme détermination inflammatoire sur les formations rhinocéphaliques.
Rev. Neurol. Déc. 1956, 95, n° 6, 576-584.

107. RADERMECKER J. :

L'électroencéphalographie dans les encéphalites et les déterminations cérébrales d'aspect encéphalitiques. Corrélations anatomocliniques.
Rev. Neurol. 93, 369-398, 1956.

108. RADERMECKER J. - LOWENTHAL A. - MACKEN J. - MEULDERS M. :

Méningo-encéphalites aiguës d'origine indéterminée à forte composante spychique et d'évolution favorable.
Rev. Neurol. 1357, 97, n° 1, 21-37.

109. RADERMECKER J. :

Systématique, clinique et encéphalographie des encéphalites et encéphalopathies.
E.E.A. Clin. Neurophysiol. 1956, n° 5.

110. RADERMECKER J. - FLAMENT J. - GUAZZI G. - TROCH C. :

Encéphalite nécrosante aiguë avec survie sans séquelles neuropsychiatriques graves.
Rev. Neurol. 1962, 106, n° 4, 368-380.

111. RADERMECKER J. et GAUTIER J.C. - GUAZZI G. et LENS F. :

L'encéphalite nécrosante aiguë. A propos des difficultés du diagnostic.
Acta Neurol. Psych. Belgica, 1962, 62, n° 4, 338-358.

112. RAWLS W.E. - DICK P.J. - KLASS D.W. - GREER H.D. and HERMANN E.C. :

Encephalitis associated with herpes simplex virus.
Ann. Intern. Med. 1966, 64, 104-115.

113. RECORDIER M. - GASTAUT H. - VAN BOGAERT et RADERMECKER :

Remarques sur une nouvelle observation d'encéphalite nécrosante aiguë avec inclusions.
Rev. Neurol. Août 1956, 95, n° 2, 116-136.

114. ROSE F.C. and SYMONDS C.P. :

Les altérations persistantes de la mémoire à la suite d'une encéphalite.
Brain, 1960, 83, n° 2, 195-222.

115. ROSS C.A.C. et SHARPE J.H.S. :

Relations antigéniques entre la varicelle, le zona et l'herpès.
Lancet, 9 oct. 1965, 2, 708-711.

116. ROVIT L.R. - SIGLER M.H. :

Hyponatremia with herpes simplex encephalitis.
Arch. Neurol. 1964, 10, 595-603.

117. ROY S. et al. :

Electron microscopic observation on the virus particles on herpes simplex encephalitis.
J. Clin. Path. 22, 51, 9 janv. 69.

118. RYDEN F.W. :

Herpetic (inclusion-body).
Encephalitis. Southern. Med. J. 1965, 58, 903-913.

119. RYDEN F.W. - MOSES H.L. - GANOTE C.E. et BEAVER D.L. :

Cités par CHOU et CHERRY (1967).

120. SAGREZ R. - GRUNER J.E. - TERRADE E. - MASSON A. et LAVILLAUVIZ J. :

Etude de 28 cas d'encéphalites aiguës de l'enfant observées en 11 ans à la clinique de pédiatrie et puériculture de Strasbourg.
Arch. Franç. de Péd. 1964, 785-799.

121. SCHEID W. - STAMMERL A. - ACKERMANN R. - BERNARD L. et BLEIFELD W. :

Enzephalitiden kei herpes simplex virus infeltionen.
Fort chirstte der Neurologie Psychiatrie, 1966, 34, 625-647.

122. SHIRO N. - MORGAN C. - ROSE N.M. :

Electron microscopy of herpes simplex virus II. Sequence of development.
J. Virology 1968, 2, 517-536.

123. SCHNEWEIS K.E. :

Herpes simplex virus types I and z various diseases.
German Med. Monthly 13. 318-20, jul. 68.

124. SEITELBERGER F. - JELLINGER D. - GERSTENBRAND F. et BLEIFELD W. :

Enzephalitiden bei herpes simplex virus infektronen.
Fort Christte der Neurologie Psychietrie, 1966, 34, 625-647.

125. SEITELBERGER F. - JELLINGER K. :

Akute nekrotisierende (Einschlusskörperchen).
Encephalitis, Wr. Z f; Nervenkeilkinde 15,(1,4) 263-75.

126. SEITELBERGER F. et Coll. :

Acute hemorragic leukoencephalitis of herpes simplex virus type. Histological and electromicroscopial findingo.
J. Neuro. Path. Exp. Neurol. Jn 1967, 26, 124-5.

127. SEVER J.L. - WOLFGANG Z. :

Serological studies of subacute sclerosing panencephalitis.
Neurology 18, 95-97, 1968.

128. SILK Br. et al. :

Herpes encephalitis treated with intravenous idoxuridine.
Lancet 1.411-2. 2 février 1970.

129. SMITH M.G. - LENNETT E.H. et REAMES H.R. :

Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis.
Amer. J. path. 86, 292-296, 1968.

130. SMITH K.O. - DUKES C.D. :

Effects of 5-iodo-2'-deoxyuridine (I.D.U.) on herpes virus syntheses and survival ininfected cells.
J. Immun. 92, 550-554, 1964.

131. SPAAR :

Zus actiologie and anatomie nekrotisierender enzephalitiden benin er archbenen.
Zol. Allg. Path. août 1965, 107/1 (73). Analyse dans Excerpta Medica, vol. 19, n° 9, section VIII A (sept. 1966), p. 979.

132. SPAAR F.W. :

Uber nekrotisierende encephalitiden und herpes simplex encephalitis in er wochsenalter.
Dtsch. Z. Nervenkeilk. 1965, 197, 363-393.

133. STAAR A. et al. :

An analysis of impaired following herpes simplex encephalitis.
Trans. Amer. Neurol. Ass. 93, 286-7, 1968.

134. STEPIEN L.S. - CORDEAU J.P. et RASMUSSEN T. :

Influence des lésions du lobe temporal et de l'hippocampe sur la mémoire auditive et visuelle récente du singe.
Brain. 1960, 83, n° 3, 470-489.

135. SWANSON J.C. - CRAIGHEAD J.E. et REYNOLDS E.J. :

Election microscopic observations on herpes virus hominis (herpes simplex virus) encephalitis in man.
Lab. Invest. 1966, 15, 81 (dec. 1966).

136. TANDONNET J. :

Les encéphalites aiguës nécrosantes. A propos de 4 observations anatomocliniques.
Thèse Med. Bordeaux, 1968.

137. TOGA M. et al. :

Acute necrotic encephalitis. A propos of 4 anatomoclinical cases.

138. TOMMASI M. - NOEL P. - ROCHET M. - LESBROS F. :

A propos de l'encéphalite nécrosante aiguë.
Lyon Médical 1966, 3.

139. TUFFI G.A. et al. :

Neonatal herpetic infection. Report of two premature infants treated with systemic use of idoxuridine.
Amer. J. Dis. Child. 118, 909-14, Dec. 69.

140. ULRICH J. :

Necrotizing encephalitis of the brain stem simulating multiple sclerosis (Behcet's disease ?)(Zurich).
Deutsch. Z. Nervenheick, 5 oct. 1964, 186, 367-378.

141. UPTON A. et al. :

Electroencéphalographie in diagnosis of herpes simplex encephalitis.
Lancet, 1, 650-652, 1970.

142. VAN BOGAERT L. :

Aspect pseudo-tumoral d'affections neurologiques non chirurgicales de connaissance récente.
Acta. Neuro-Chirurgica, 1959, n° 1, 81-98.

143. VAN BOGAERT L. - RADERMECKER J. et DEVOS J. :

Sur une observation mortelle d'encéphalite aiguë nécrosante (sa situation vis-à-vis du groupe des encéphalites transmises par arthropodes et de l'encéphalite herpétique).
Rev. Neurol. 1955, 92, n° 5, 329-356.

144. VAN BOGAERT L. - JEDRZEJOWSKA H. - OSETOWSKA E. :

Acute necrotizing encephalitis acompanied by ulcerative stomatitis.
Encephalitides, Elsevier Pub. 1961, 206-212.

145. VAN BOGAERT L. - RADERMECKER J. - HOZAY J. - LOWENTHAL A. :

Encephalitides (proceedings of a symposium on the neuropathology, electroencephalography and biochimistry of encephalitides).
Elsevier, Amsterdam, 1961, Anvers 1959.

146. VAN BOGAERT L. et RADERMECKER J. :

Neuropathologie de quelques encéphalites humaines à virus.
Rev. Neur. 1963, 361.

147. VAN BOGAERT L. - CORDIER J. - HENNEAUX J. :

Sur une encéphalite nécrosante aiguë mortelle.
Bull. Acad. de Med. de Belgique, 1955, 20, n° 4, 145-156.

148. VAN BOGAERT L. - FONTAN A. - VERGER P. - LOISEAU P. - RADERMECKER J. - BATTIN J. :

Encéphalopathie à évolution subaiguë se présentant cliniquement comme un syndrome appallique et caractérisé anatomiquement par des nécroses oedémateuses étendues.
J. Neurol. Sci. 1964, 1, 348-360 et Rev. Neurol. T. 110 avril 1964.

149. VANDERHAEGEN J.J. - PERIER O. - BOSSAERT Y. :

Acute necrotizing encephalitis observations of herpes like partiels by electron microscopy.
Path. Eurp. 1966, 1, 29-49.

150. VERLIAC F. et Coll. :

Altérations de l'électroencéphalogramme au cours des manifestations communes de la primo-infection herpétique.
Ann. Med. Int. Avril 1969, 120, n° 4, 283-293.

151. VINCENT D. et al. :

The electroencephalogramme of acute necrotizing encephalitis.
Electroenceph. Clin. Neurol. 28, 87-8, Jan. 70.

152. VITAL M.O. :

Anatomie pathologique des encéphalites.
J. Med. Bordeaux, 1964, 141/9 (1291).

153. VITAL Cl. - JULIEN J. - RIEMENS J. - FONTANGES A. :

Identification du virus herpétique par le microscope électronique dans une forme neurochirurgicale curable d'encéphalite nécrosante aiguë.
Rev. Neurol. 1967, 117, 5, 647.

154. VITAL Cl. - VALLAT J.M. - LEBLANC M. :

Le problème des inclusions dans les encéphalites. A propos d'aspects ultrastructuraux inhabituels observés au cours d'une encéphalite aiguë nécrosante d'origine herpétique. Presse Med. , 14 mars 1970, 78, 605-6.

155. WALKER A.E. :

Recent memory impairement in unilateral temporal lesions. Arch. Neurol. Psych. 1957, 38, 543.

156. WELSUM R.A. - VAN et Al. :

The protein composition of the cerebrospinal fluid in acute necrotizing encephalitis. An agar gel electrophoretic and immunoelectrophoretic study.
Neurology (Minneap.) 20, 996-1001, oct. 70.

157. WHITMAN L. - WALL H.S. - WARREN J. :

Herpes simplex encephalitis. A report two fatal cases. J.A.M.A. 1946, 131, 1408-1411.

158. WILDI E. :

Acute necrotizing encephalitis with intranuclear inclusions. Encephalitides, Elsevier Pub. 1961, 213-217.

159. WILFERT C.M. :

Mumps méningo-encephalitis with low cerebrospinal fluid glucose, prolonged pleocytosis and elevation of protein. New. Eng. J. Med. 280, 855-859, 1969.

160. WILT J.C. et al. :

Herpes simplex encephalitis.
Canad. Med. Ass. J. 101, 82-4, 4 oct. 69.

161. WITGENS M. - REIZNIK M. et BONNAL J. :

Observation d'une encéphalite nécrosante aiguë avec survie.
Acta Neurological et Psychiatrica Belgica, mars 1967, 214-231.

162. YAMAMOTO T. - OTANI S. - SHIRAKI H. :

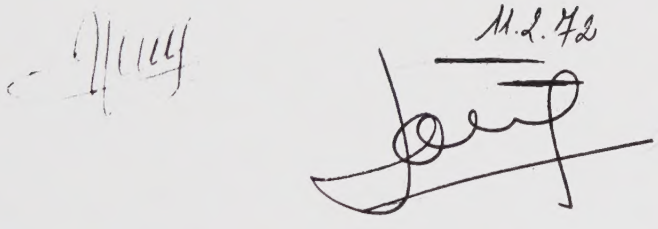
A study of the evolution of viral infection in experimental herpes simplex encephalitis and Rabies by means of fluorescent antibody.
Acta. Neuro. Path. Berlin, 1965, 288-306.

163. YOUNG G.F. - KNOX D.L. - DODGE P.R. :

Necrotizing encephalitis and chorio retinis in a young infant. Report of a case with rizing herpes simplex antibodies titer.
Arch. Neurol. (Chicago), 1965, 13, 15-24.

164. ZARAFONETIS C.J.D. - SMADEL J.E. - ADAMS J.W. - HAYMAKER W

Fatal herpes simplex encephalitis in man.
Amer. J. Pathol. 1944, 20, 429-441.

165. ZISCHKA-KONORSA W. - JELLINGER K. - HOHENEGGER :

Zur pathogenese von herpes virus Erkrankung mit besonderer Berüschsichtigung der necrotizierende herpes simplex encephalitis.
Acta Neuropath. 1965, 5, 252-274.